

# Vasorreactividad cerebral por Doppler transcraneal en demencia tipo Alzheimer y demencia vascular

*Transcranial Doppler cerebral vasoreactivity in dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia*

Malamud-Kessler Caroline,\* Huertas-Navarro Marco,\*<sup>\*\*\*</sup> Campos-Sánchez Miguel\*\*\*

\* Servicio de Neurología. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

\*\* Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.

\*\*\* Departamento de Ciencias Exactas; Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son las dos formas de deterioro cognitivo severo más importantes. Su distinción es de indiscutible importancia pronóstica y terapéutica.

**OBJETIVO:** Conocer si existen diferencias entre los parámetros de vasorreactividad cerebral medida por Doppler transcraneal en pacientes con demencia tipo Alzheimer y demencia vascular probable clínicamente definida.

**MÉTODOS:** Se reclutaron 70 pacientes, divididos en dos grupos: demencia tipo Alzheimer y vascular probable clínicamente definida. Se consignaron los datos clínicos y se graduó la severidad de la demencia. Posteriormente, se procedió a realizar el Doppler transcraneal, consignándose los parámetros hemodinámicos antes y después de la prueba de apnea.

**RESULTADOS:** La vasorreactividad cerebral medida por Doppler transcraneal demostró una sensibilidad de 52% (IC de 95%: 33.5-69.7) y una especificidad de 80% (IC de 95%: 66.18-89.1), para el diagnóstico diferencial de demencia vascular probable. No se demostró una relación entre la severidad, el tiempo de enfermedad o la presencia de factores de riesgo vascular con la vasorreactividad cerebral.

**CONCLUSIONES:** Se puede constituir a este método como un examen de ayuda diagnóstica para la detección de demencia vascular probable. Se recomienda realizar nuevos estudios para establecer relaciones con respecto a la vasorreactividad cerebral, los factores de riesgo vascular, tiempo de enfermedad y severidad en demencia.

**Palabras clave:** Alzheimer, demencia, enfermedad vascular, Perú, vasorreactividad cerebral.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Alzheimer's disease and vascular dementia are the two most frequent forms of severe cognitive impairment. Their distinction is of undisputed prognostic and therapeutic importance.

**OBJECTIVE:** To determine whether differences exist between cerebral vasoreactivity parameters measured by transcranial Doppler in patients with Alzheimer's disease and probable vascular dementia clinically defined.

**METHODS:** We recruited 70 patients divided into two groups: Alzheimer's and probable vascular dementia clinically defined. We recorded clinical data and rated the severity of dementia. Subsequently we performed a transcranial Doppler consigning hemodynamic parameters before and after the apnea test.

**RESULTS:** The cerebral vasoreactivity measured by transcranial Doppler showed a sensitivity of 52% (95% CI: 33.5-69.7) and specificity of 80% (95% CI: 66.18-89.1) for the differential diagnosis of probable vascular dementia. There was not a relationship between the severity, time of illness or the presence of vascular risk factors with cerebral vasoreactivity.

**CONCLUSION:** This method can be a diagnostic aid test for detection of probable vascular dementia. We recommend further studies to establish relationships with respect to cerebral vasoreactivity, vascular risk factors, disease duration and severity in dementia.

**Key words:** Alzheimer's, cerebral vasoreactivity, dementia, Peru, vascular disease.

**Correspondencia:** Dra. Caroline Malamud Kessler  
Vasco de Quiroga No.15, Col. Sección XVI, Tlalpan C.P. 14000, México, D.F.  
Fax: (55) 5568-3450.  
Correo electrónico: caroline.malamud@gmail.com

Artículo recibido: Junio 3, 2013.  
Artículo aceptado: Septiembre 27, 2013.

## INTRODUCCIÓN

**L**a demencia es considerada una de las principales causas de incapacidad y deterioro de la calidad de vida del anciano. Se estima que en los próximos 50 años su prevalencia se cuadriplicará. Este aumento dramático concurre con un incremento en la expectativa de vida en la población.<sup>1</sup> El 2005, la Comisión Internacional de la Enfermedad de Alzheimer estimó que la prevalencia de demencia a nivel mundial fue de 24.2 millones de personas con 4.6 millones de nuevos casos por año; además, se ha convertido en la octava causa de muerte, según el Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés).<sup>2,3</sup>

Según los subtipos de demencia, la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común relacionada con la edad. La demencia vascular (DV) es la segunda más prevalente.<sup>2,4</sup> En el Perú, la prevalencia de demencia es de 6.85%. La EA es la causa más frecuente de demencia; representa 56.3% de los casos, seguida por enfermedad de Alzheimer en combinación con enfermedad cerebrovascular (demencia mixta 15.5%) y la DV (8.7%).<sup>3,5</sup>

El diagnóstico de demencia, tanto vascular como demencia por EA, es eminentemente clínico y basado en criterios revisados y estandarizados.<sup>6-15</sup> Los exámenes de apoyo al diagnóstico se basan en hallazgos de neuroimagen, presencia de biomarcadores y determinantes genéticos.<sup>16</sup> Estos exámenes son difíciles de realizar, por el hecho de no estar disponibles en nuestro medio, ser altamente costosos, y no poder ser realizados a la cabecera del paciente. Estudios epidemiológicos demuestran que ambas entidades comparten factores de riesgo. Además, existe evidencia neuropatológica que muestra que las lesiones vasculares y la oclusión aterosclerótica de las arterias cerebrales, pueden fortalecer la expresión clínica de la EA.<sup>17,18</sup> Se conoce que la enfermedad de pequeño vaso está presente en la demencia por EA, generando una autorregulación cerebral defectuosa.<sup>19</sup>

La vasorreactividad cerebral (VRC) se define como el rango entre la constrictión arteriolar máxima y la dilatación, y forma parte del sistema de autorregulación cerebral. En condiciones fisiológicas, el tono vascular se encuentra en un nivel medio entre la máxima constrictión y la máxima dilatación.<sup>20,21</sup> Las pruebas de vasorreactividad cerebral son aplicadas para comprobar el potencial compensatorio de los vasos sanguíneos cerebrales. La prueba de la inspiración mantenida, inducida por apnea voluntaria es un método de despistaje para valorar la vasorreactividad cerebral al CO<sub>2</sub>. Así, al realizar el test de apnea voluntaria e inducir hipercapnia, ocurre una vasodilatación a nivel distal, y un incremento de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC), a nivel de las arterias de la base de cráneo. Se monitoriza la velocidad de flujo sanguíneo cerebral inicial (VFSCI), y luego de un periodo de apnea de 30 segundos. La VFSC máxima ocurre aproximadamente 10 segundos después del final de la prueba de apnea. Este método se correlaciona muy bien con el método de inhalación de CO<sub>2</sub>, caracterizado como el estándar de oro. Es bien tolerado, carece de efectos secundarios, se realiza a

la cabecera del paciente y no precisa el uso de capnógrafo; sin embargo, es necesaria la colaboración de éste.<sup>20,21</sup> Esta forma de producir hipercapnia ha demostrado ser efectiva y reproducible en el estudio de la hemodinámica cerebral. La ultrasonografía por Doppler transcraneal (DTC) es un estudio funcional que permite la determinación directa y no invasiva de las velocidades de flujo cerebral, y actualmente es considerada una técnica válida y eficaz para el diagnóstico del estado de la patología vascular cerebral.<sup>22-27</sup> Algunos investigadores han demostrado que la vasorreactividad cerebral, además de otros parámetros hemodinámicos como el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia vascular (IR), se pueden constituir como criterios adicionales, con una elevada especificidad y sensibilidad en el diagnóstico diferencial de ambos tipos de demencia.<sup>28-30</sup> En contra parte, otros han demostrado diferencias en la vasorreactividad cerebral en pacientes con ambos tipos de demencia con respecto al grupo control, pero no entre ambas patologías.<sup>31-34</sup>

El objetivo principal del presente trabajo se basa en conocer si existen diferencias entre los parámetros de vasorreactividad cerebral (velocidad de flujo sanguíneo cerebral, e índice de resistencia vascular) medida por DTC en pacientes con EA y DV probable clínicamente definida.

## MÉTODOS

### Diseño y muestra

El presente trabajo es de tipo prospectivo, transversal, comparativo, para el que se reclutaron 70 pacientes mayores de 65 años de edad, divididos en dos grupos: pacientes con diagnóstico clínico de demencia tipo Alzheimer y demencia vascular, atendidos en los servicios de Neurología, Geriatría y Psiquiatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, durante los meses de enero a junio del año 2011. En todos los casos incluidos en el estudio, el diagnóstico de demencia fue establecido clínicamente por un neurólogo capacitado. En el caso de la EA, todos los pacientes cumplieron los criterios de NINDS-ADRDA<sup>8</sup> (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-ADRDA) para enfermedad de Alzheimer probable. En el caso de demencia vascular, se consideró a pacientes con una escala isquémica de Hachinski<sup>35</sup> mayor de cuatro puntos, además de cumplir con los criterios de NINDS-AIREN<sup>12</sup> (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-AIREN) para DV probable o posible. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes incapaces de tolerar o colaborar con el test de apnea, pacientes portadores de patología respiratoria, patología psiquiátrica, fibrilación auricular, pacientes con una ventana transtemporal inadecuada y a aquellos que, por decisión expresa o de sus familiares, no desearon participar en el estudio.

### Recolección de datos y medición de la vasorreactividad cerebral

Luego de la firma de la Declaración de Consentimiento Informado, se entrevistó a los pacientes y acompañantes, para la toma de datos generales, establecer la presencia o ausencia de factores de riesgo, entre los cuales se consignaron:

hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipidemia y antecedente de tabaquismo; operacionalizadas como variables cualitativas dicotómicas. Se consignaron además el tiempo de enfermedad (variable cuantitativa continua, por su naturaleza, que para efectos del trabajo fue categorizada) y la aplicación de la Escala Clínica de Severidad en Demencia (CDR, por las siglas en inglés de Clinical Dementia Rating Scale), caracterizando la demencia como leve, moderada o severa.

Posteriormente, con el paciente colocado en decúbito supino, se procedió a la insonación del segmento M1 de la arteria cerebral media (indistintamente izquierda o derecha), a través de la ventana transtemporal, hasta lograr la estabilidad en la onda, y una velocidad de flujo sanguíneo cerebral estable. Se consignó entonces el valor inicial de la variable cuantitativa discreta (VFSC). Se solicitó al paciente suspender la respiración por 30 segundos, y 10 segundos después se obtuvo un nuevo valor de velocidad de flujo de la arteria cerebral media. Además, se consignó el valor del IR, variable cuantitativa continua según naturaleza que, para efectos del trabajo fue categorizada. Se caracterizó a la VRC (variación porcentual con respecto a la VFSC antes y después de la prueba de apnea voluntaria, como VRC suficiente si se evidenció un incremento igual o mayor de 10% con respecto a la VFSC basal; incrementos entre 3 y 9% corresponden a una VRC disminuida, e incrementos por debajo de 3%, corresponden a una VRC exhausta.<sup>36,37</sup> Se caracteriza a la VRC como una variable cualitativa ordinal. La medición de la VFSC inicial, la prueba de apnea y la medición de la VFSC final, fueron realizadas en todos los casos por el mismo evaluador, para evitar sesgos de observador.

### Instrumentos y técnica

Se consignaron los datos generales, la presencia de factores de riesgo vasculares, tiempo de enfermedad, y grado de severidad de la demencia, además de los parámetros vasculares anteriormente descritos, en la ficha de recolección de datos, previamente sometida a validación por juicio de expertos. Para la medición de la VRC por DTC se utilizó el equipo DWL Multi-Dop T2 - Compumedics Germany, con el transductor de Doppler pulsado de baja frecuencia (2 Mhz). Se insonó la porción M1 de la arteria cerebral media, con un ángulo de insonación de 90 grados con respecto al trayecto vascular y a una profundidad de 50-60 mm, a través de la ventana transtemporal (porción de la bóveda ósea craneal que ofrece menor resistencia al acceso de la señal emitida por el transductor) ubicándose éste en el borde temporal, sobre la base superior del arco zigomático por delante y algo por encima de trago. El estudio se inicia a 40 mm de profundidad hasta ubicar la señal, entre 45-60 mm de profundidad, dirección en la que el flujo se dirige hacia el transductor. Su velocidad media en pacientes mayores de 65 años es de  $46 \pm 15$  cm/s.<sup>38-41</sup> La Escala Clínica de Severidad en Demencia (Clinical Dementia Rating Scale) es considerada la más estructurada de las escalas.<sup>42</sup> Se desarrolló, en 1979, para la evaluación de la severidad en demencia. Es frecuentemente utilizada en ensayos clínicos. Evalúa seis dominios: memoria, orientación, juicio (capacidad de resolución de problemas y asuntos eco-

nómicos), participación comunitaria (participación en el trabajo, voluntariado y grupos sociales), hogar (funcionamiento en el hogar, pasatiempos), y cuidado personal. Cada apartado se puntuó de 0 a 3 puntos según el grado de compromiso. Su valor interobservador es de 0.89 y ha sido validada con información neuropatológica.<sup>43</sup> Es sensible a pequeños grados de cambios clínicos significativos con variaciones en pruebas psicométricas paralelas.<sup>42</sup> Validada en una población de adultos mayores de la zona urbana y de un nivel educativo medio-bajo en Brasil. Demostró una alta confiabilidad y escasa variabilidad interobservador. La validez de esta escala, en comparación con otras valoraciones, evidencia una buena concordancia (86% de sensibilidad y 100% de especificidad), y una correspondencia interobservador de 0.85-0.89.<sup>43,44</sup>

### Análisis estadístico

Finalizado el trabajo de campo, los datos fueron procesados en la hoja de cálculo Microsoft Excel versión 2007, para realizar los siguientes análisis:

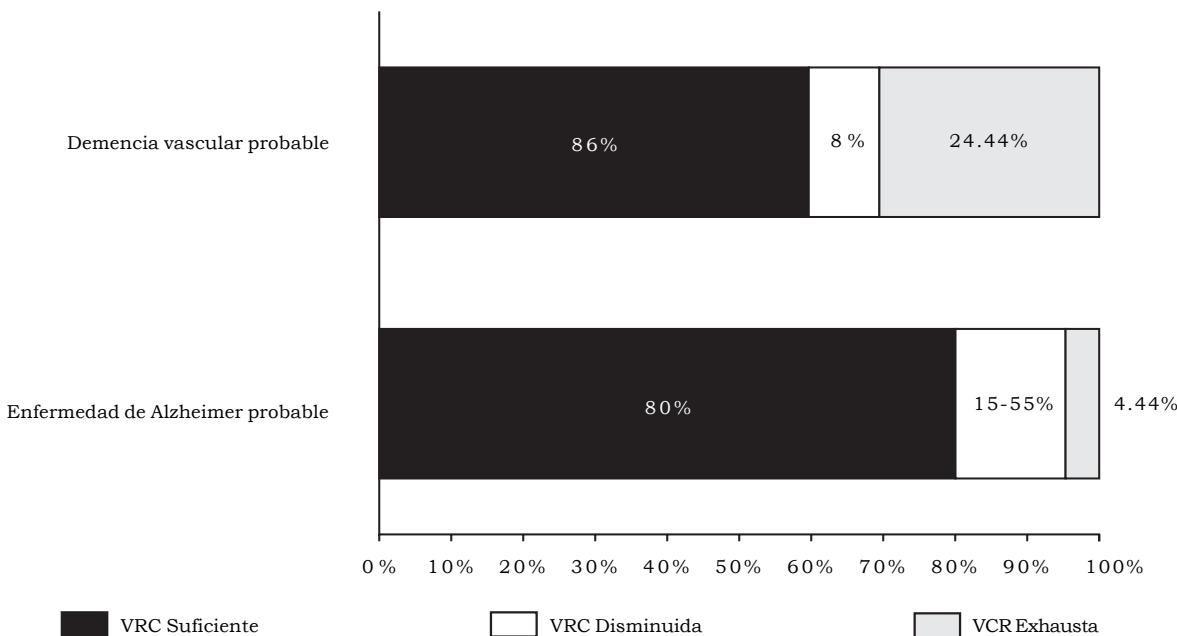
- Obtención de frecuencias y porcentajes en las variables cualitativas.
- Obtención de medias, desviación estándar y coeficiente de variación en variables cuantitativas.
- Relación de dos variables cualitativas con la prueba Ji cuadrada<sup>45</sup> a un nivel de confianza de 95%, empleando el programa Open Epi.<sup>46</sup>
- Diferencias de medias con la prueba estadística t de Student<sup>45</sup> a un nivel de confianza 95%.
- Se definió la sensibilidad y la especificidad, de acuerdo con la fórmula establecida<sup>47</sup> tomando como valores "positivos", a los pacientes con DV probable, y "negativos" a los pacientes con EA probable. Para el análisis de sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad positiva se hizo una prueba de tamizaje a un intervalo de confianza (IC) de 95%.
- Presentación de resultados en tablas comparativas, con su representación gráfica si lo ameritara.
- Para el caso de los factores de riesgo, se cuantificó el riesgo empleando la razón OR, con su IC de 95%, en caso de significancia estadística. El nivel de significancia estadística fue establecido en 0.05.

### RESULTADOS

Entre los meses de enero y junio de 2011 se evaluaron 79 pacientes con diagnóstico de EA y DV probable clínicamente definida, de los cuales se excluyeron nueve: Tres de ellos fueron incapaces de colaborar con la prueba de apnea, un paciente portador de fibrilación auricular, un paciente con asma bronquial y cuatro pacientes fueron excluidos, por presentar una ventana ósea transtemporal inadecuada para la valoración de la VFSC. Así, la muestra quedó establecida en dos grupos: 45 pacientes con enfermedad de Alzheimer y 25 pacientes con demencia vascular probable clínicamente definida. En la *Tabla 1* se reportan las características demográficas de la muestra, así como el tiempo de enfermedad, presencia

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes.

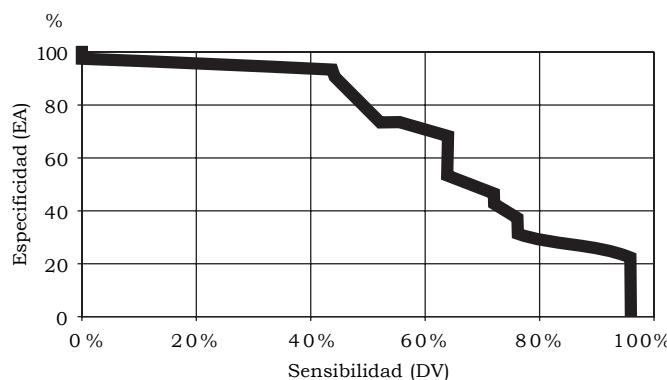
Características	Enfermedad de Alzheimer		Demencia vascular		Total	p	
	Total 45 n	100% %	Total 25 N	100% %			
Edad						0.143	
65-74	14	31	13	52	27	31.11	
74-85	27	60	10	32	37	60	
> 85	4	9	2	16	6	8.89	
Género						0.66	
Masculino	16	35.5	11	44	27	35.66	
Femenino	29	64.4	14	56	43	62.44	
Tiempo de enfermedad						0.237	
< 1 año	10	22.22	2	8	12	17.14	
1-5 años	25	55.56	19	76	44	62.86	
6-10 años	9	20	2	8	11	15.61	
> 10 años	1	2.22	2	8	3	4.29	
Factores de riesgo vascular							
Diabetes mellitus	5	11.11	7	28	12	17.14	0.143
Hipertensión arterial	20	44.44	20	80	40	57.14	0.009
Tabaquismo	5	11.11	6	24	11	15.71	0.281
Dislipidemia	15	33.3	11	44	26	37.14	0.531
Severidad						0.445	
Leve	20	44.44	8	32	28	40	
Moderada	22	48.89	12	48	34	48.57	
Severa	3	6.67	5	20	8	11.43	

**Figura 1.** Vasorreactividad cerebral según el tipo de demencia.

de factores de riesgo vascular (HTA, DM, tabaquismo y dislipidemia), y severidad del deterioro cognitivo según la CDR. Entre las variables comparadas no se encontraron diferencias entre los grupos a excepción del antecedente de hipertensión arterial, que fue mayor en el grupo de pacientes con demencia vascular ( $p = 0.009$ ).

En el análisis de la VRC se observa que 80% (36 pacientes) con EA probable reveló una VRC suficiente, mientras que

en el grupo de pacientes con DV probable solamente 48% (12 pacientes) demostró una respuesta adecuada ( $p = 0.013$ , IC del 95%: -44 a -20) (*Figura 1*). En nuestro grupo de pacientes se establece una sensibilidad de 52% (IC del 95%: 33.5-69.7) y una especificidad de 80% (IC del 95%: 66.18-89.1) para la prueba de VRC para el diagnóstico diferencial entre demencia probable por EA y DV por DTC (*Figura 2*). Analizando la razón de probabilidad positiva, ésta es igual a 2.6, lo que



**Figura 2.** Curva de características receptor-operador (exactitud diagnóstica) para el desempeño de la vasorreactividad cerebral en la diferenciación de casos de demencia vascular probable de pacientes con demencia tipo Alzheimer.

indica que es 2.6 veces más probable tener un resultado positivo en pacientes con DV que en aquellos que no la presentan. Éste y otros parámetros de estimación de la VRC como

**Tabla 2.** Evaluación de la vasorreactividad cerebral como prueba de discriminación para demencia vascular *vs.* tipo Alzheimer.

	Vasorreactividad comprometida	Vasorreactividad conservada
Demencia vascular	13	9
Enfermedad de Alzheimer	12	36
	25	45
Parámetro	Estimado	IC del 95%
Sensibilidad	52%	33.5 - 69.7
Especificidad	80%	66.18 - 89.1
Valor predictivo positivo	59.09%	38.73 - 76.74
Valor predictivo negativo	75%	61.22 - 85.08
Precisión diagnóstica	70%	58.46 - 79.46
Razón de probabilidad positiva	2.6	1.82 - 3.715
Razón de probabilidad negativa	0.6	0.503 - 0.7161

**Tabla 3.** Severidad de demencia y vasorreactividad cerebral.

Severidad de demencia	Enfermedad de Alzheimer			Demencia vascular			Total		
	Cantidad	VRC Promedio	DE	Cantidad	VRC Promedio	DE	Cantidad	VRC Promedio	DE
Leve	20	1.23	0.16	8	1.25	0.12	28	1.24	0.15
Moderada	22	1.23	0.17	12	1.05	0.07	34	1.17	0.17
Severa	3	1.12	0.1	5	1.2	0.35	8	1.17	0.27
TOTAL	45	1.23	0.16	25	1.14	0.19	70	1.2	0.18

**Tabla 4.** Tiempo de enfermedad y vasorreactividad cerebral.

Tiempo de enfermedad	Enfermedad de Alzheimer			Demencia Vascular			Total		
	Cantidad	VRC Promedio	DE	Cantidad	VRC Promedio	DE	Cantidad	VRC Promedio	DE
< 1 año	10	1.23	0.24	2	1.16	0.22	12	1.22	0.22
1- 5 años	25	1.24	0.14	19	1.14	0.2	44	1.2	0.2
6 - 10 años	9	1.17	0.14	2	1.09	0.13	11	1.16	0.13
> 10 años	1	1.3		2	1.22	0.15	3	1.25	0.15
TOTAL	45	1.23	0.16	25	1.14	0.19	70	1.2	0.19

prueba de despistaje en demencia vascular probable, se consignan en la *Tabla 2*.

Al evaluar los parámetros hemodinámicos, de los que depende directamente la VRC, se observa que, en los pacientes con DV probable, la varianza de la VFSC de la arteria cerebral media fue menor, en comparación al grupo con diagnóstico de EA probable ( $p = 0.016$ ) (*Tabla 2*).

Al analizar la VFSC, en ambos grupos de pacientes se evidencia que el promedio de la VFSC, es de 25.07 cm/s, valor que se encuentra por debajo del rango de normalidad, en aquellos pacientes con VRC exhausta. Esto se repite, si se analizan ambos grupos de pacientes por separado. Así, se encuentra un promedio de 25 cm/s en pacientes con VRC exhausta en el grupo de DV probable, y 25.5 cm/s en el grupo de EA probable. Este resultado podría indicar que tanto en DV como en EA probable, existe una relación entre el compromiso de la VRC y la VFSC en la arteria cerebral media.

Respecto al índice de resistencia, no se establece diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ( $p = 0.848$ ). Sin embargo, debe considerarse que en ambos grupos el índice de resistencia es siempre mayor a 0.6, lo que implica un incremento de la resistencia vascular periférica en ambos tipos de demencia. Al comparar el IR y la VRC, no se evidencia una relación entre ambas variables ( $p = 0.26$ ).

Al correlacionar los parámetros de severidad y tiempo de enfermedad con la VRC, no se observaron diferencias en estos parámetros ( $p = 0.271$ , y  $p = 0.275$ ; respectivamente (*Tablas 3 y 4*)). Debe considerarse que la prueba de vasorreactividad cerebral inducida por apnea voluntaria, requiere de la colaboración del paciente. Esto explica que el grueso de la muestra corresponda a pacientes con demencia en grado leve – moderado (62 pacientes, que corresponden a 88.6%), y solamente ocho pacientes en grado severo (11.4%). Para analizar la posible relación existente entre los factores de riesgo vascular y la VRC se realizaron dos análisis. En primer lugar, se analizó cada factor de riesgo individualmente para cada grupo de pacientes, sin encontrarse relación entre

estas variables (*Tabla 5*). Además, se realizó un análisis donde se correlacionó la cantidad de factores de riesgo con la vasorreactividad cerebral en ambos grupos de pacientes. Este análisis tampoco identificó relación entre ambos parámetros ( $p = 0.27$ ). Para una interpretación correcta de estos hallazgos, debe tenerse en cuenta las limitaciones en el diseño del presente trabajo. El número de muestra que, al analizar cada factor de riesgo vascular por separado, se torna aún más pequeño, con lo que el resultado podría no ser confiable. Además, debe considerarse que cada factor de riesgo vascular contribuye de manera distinta al deterioro de la vasorreactividad cerebral, esto ocasionaría un sesgo en la muestra.

## DISCUSIÓN

El Doppler transcraneal es un instrumento capaz de valorar en tiempo real la fisiología de la circulación cerebral. La vasorreactividad cerebral, evalúa la reserva hemodinámica cerebral, y la capacidad de la circulación de responder a cambios de concentración de dióxido de carbono; generando una vasodilatación a nivel de la circulación de la base del cráneo, con el consiguiente incremento de la VFSC. La medición de la VFSC por DTC, se constituye como un método válido, capaz de detectar el compromiso hemodinámico cerebral en pacientes con patología isquémica vascular, con una sensibilidad de 85-95% y especificidad de 90-98%,<sup>48</sup> comparándola con la angiografía como el estándar de oro.

La utilización del DTC para la medición de la VRC ha sido validada por Bishop, *et al.*, valorando la respuesta vascular a la hipercapnia en la arteria cerebral media y el flujo sanguíneo cerebral, medido tras la inyección endovenosa de xenón 133. La hipercapnia se indujo a través de la inhalación de CO<sub>2</sub> al 5%, demostrando una buena correlación entre ambos métodos ( $r = 0.86$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>49</sup>

El incremento en la concentración de dióxido de carbono, inducido por apnea voluntaria, se correlaciona con los cambios en la VFSC de la arteria cerebral media. Así, la prueba de apnea voluntaria como estímulo vasodilatador, se constituye como una herramienta clínica útil en la estimación de la VRC.<sup>50</sup>

En la actualidad, se postula que tanto en la demencia por EA como en la DV, los factores fisiopatológicos neurodegenerativos y vasculares se asocian para generar el deterioro cognitivo. Desde el punto de vista terapéutico es importante conocer este he-

cho para poder intervenir e interrumpir la progresión de la discapacidad cognitiva en los adultos mayores con esta patología. El presente estudio demuestra que la VRC medida por DTC podría ser utilizada como una prueba de tamizaje con alta especificidad para la detección de la DV probable, clínicamente definida.

Considerando únicamente los valores de sensibilidad y especificidad, no es posible seleccionar el punto de corte idóneo para la aplicación de esta prueba diagnóstica. En el caso de la demencia, es importante reconocer que esta entidad representa un alto costo para el paciente y la sociedad, es una enfermedad hasta el momento incurable, y el hecho de conocer que no se padece la enfermedad tiene una gran importancia sanitaria. Por lo tanto, debe elegirse una prueba diagnóstica con la mayor especificidad posible.

Considerando las limitaciones de diseño del estudio, se puede establecer un punto cercano al 0.10, el mismo que se define como VRC suficiente para efectos del estudio. Por otro lado, se debe tener en cuenta que el DTC es un estudio de ayuda diagnóstica, siendo el diagnóstico de demencia eminentemente clínico. Se necesitaría por tanto, una evaluación neuropsicológica exhaustiva y la posibilidad de un estudio de imagen para incrementar la sensibilidad diagnóstica del estudio. Además, debe valorarse, el diagnóstico de demencia mixta, que nuestro medio asciende a 15.5% del total de pacientes con demencia (5), al momento de la selección de los pacientes y del análisis de los resultados. Asimismo, es importante homogenizar las condiciones externas en las que se realiza el estudio, considerando que los estímulos externos pueden condicionar cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional y en la velocidad de flujo arterial, debido al acoplamiento neurovascular.<sup>51</sup>

Para el análisis asertivo de los resultados del presente trabajo, debe considerarse en primer lugar el tamaño de la muestra. En la valoración de la VRC como prueba complementaria para el diagnóstico diferencial en demencia por EA y DV probable clínicamente definida, si bien se encuentra una diferencia significativa a favor de la DV probable, el intervalo de confianza obtenido es amplio, lo que denota una muestra relativamente pequeña.

Con respecto al IR, se evidencia un compromiso de la resistencia periférica vascular en ambos grupos de pacientes; este hallazgo también debería ser evaluado, con un mayor tamaño muestral. En lo concerniente a la relación entre VRC,

**Tabla 5.** Relación entre factores de riesgo vascular y vasorreactividad cerebral.

Tipo de demencia	Factor de riesgo	Relación	Vasorreactividad cerebral				p
			Comprometida %	Relación	Suficiente %		
Enfermedad de Alzheimer	Diabetes mellitus	0.22	40	0.083	60		0.15
	HTA	0.66	70	0.38	30		0.08
	Tabaquismo		0	0.225	100		0.15
	Dislipidemia	0.538	63.6	0.33	36.4		0.17
Demencia vascular	Diabetes mellitus	0.31	57.14	0.25	42.86		0.38
	HTA	0.92	60	0.66	40		0.07
	Tabaquismo	0.83	38.46	0.421	61.54		0.05
	Dislipidemia	0.33	20	0.33	80		0.98

factores de riesgo vascular, tiempo de evolución y severidad de la demencia, al estratificar la muestra, ésta se torna aún más pequeña, perdiendo significancia estadística para la valoración de estos parámetros.

Por otro lado, es importante evaluar las medidas de control de los factores de riesgo vascular, y su relación con la VRC, consignando el uso de medicación antihipertensiva, estatinas, el valor del perfil lipídico y glicemia, además del uso de hipoglicemiantes, previo a la aplicación de la prueba.

Es necesario considerar, además, que la medición de la VRC por DTC, es dependiente del operador, de la calibración y correcto funcionamiento del equipo. Debieran, además, consignarse los valores de presión arterial antes y después del procedimiento, para disminuir la variabilidad en las mediciones sucesivas, debido a que la hipercapnia es capaz de inducir un incremento en la presión arterial.<sup>52</sup>

Igualmente, es fundamental estandarizar el tiempo de apnea voluntaria o, en su defecto, evaluar la posibilidad del uso de un capnógrafo para la cuantificación exacta de la concentración del dióxido de carbono, independiente de la colaboración del paciente.

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados dan soporte al uso del ultrasonido Doppler transcraneal para la evaluación de la reactividad cerebrovascular como un examen de ayuda diagnóstica para la detección de demencia vascular probable, y particularmente en la distinción de la demencia tipo Alzheimer. Se recomienda realizar nuevos estudios para esclarecer las relaciones con respecto a la vasorreactividad cerebral, los factores de riesgo vascular, tiempo de enfermedad y severidad en demencia.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores, en este informe científico.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

## REFERENCIAS

1. Kawas CH, Brookmeyer R. Aging and the public health effects of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1160-1.
2. Llibre RJJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: A populationbased cross-sectional survey. *Lancet* 2008; 372: 464-74.
3. Khachaturian ZS, Khachaturian AS. Public health premise for national research priorities: mortality versus disability. *Alzheimers Dement* 2005; 1: 2-4.
4. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors *Lancet Neurol* 2008; 7: 812-26.
5. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta. *An Fac Med* 2008; 69: 233-8.
6. Groves WC, Brandt J, Steinberg A, Warren A, Rossenblat A, et al. Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: Is There a Difference? A Comparison of Symptoms by Disease Duration *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 3: 305-15.
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, De Kosky ST, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
8. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman M, Price D, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-94.
9. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition Text Revised (DSM-IV TR). American Psychiatric Association. American Psychiatric Press, 2000.
10. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993: 36-40.
11. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992; 42: 473-80.
12. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
13. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, Van Reekum R. Validity of the Clinical Diagnostic Criteria for Vascular Dementia: Critical Review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20(2): 162-177.
14. Hatfield CF, Dudas RB, Dening T. Diagnostic tools for dementia. *Maturitas* 2009; 63: 181-5.
15. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13: 181-96.
16. Martínez-Rivera M, Calatayud MT, Pérez PP. Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. *Archivos de Medicina* 2008; 4: 3.
17. Oxford Project to Investigate Memory and Aging, University Department of Pharmacology, Oxford, UK. Oxford Project to Investigate Memory and Aging, University Department of Pharmacology, Oxford, UK.
18. Iacono D, Markesberry WR, Gross M, Pletnikova O, Rudow G, Zandi P, Troncoso JC. The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology* 2009; 73: 665-73.
19. Classen AHR J, Ramón-Díaz A, Martin-Cook K, Levine BD, Zhang R. Altered Cerebral Hemodynamics in Early Alzheimer Disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 621-9.

20. Aaslid R. Cerebral Vasoregulation and Vasomotor Reactivity en: Baumgartner RW, Handbook of Neurovascular Ultrasound. First Edition. Switzerland, Karger: 2006. p. 216-29.
21. Hennerici M, Neuerburg G, Heusler D. Arterias Cerebrales Intracraneales. Pruebas Funcionales. Volumen I. Vasos Cerebrales y Periféricos. 2a. Ed. New York: ALOCA; 2009. – AMOLCA; 2009. p. 110-13.
22. Zanette EM, Fieschi C, Bozzao L, Roberti C, Toni D, Argentino C, Lenzi GL. Comparison of cerebral angiography and Transcranial Doppler sonography in acute Stroke. *Stroke* 1989; 20: 899-903.
23. Dahí A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. A comparison of regional cerebral blood flow and middle cerebral artery blood flow velocities: simultaneous measurements in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 1049-54.
24. Dalil A, Lindegaard KE, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H. A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 1992; 23: 15-19.
25. Giller CA, Levine BD, Meyer Y, Buckey JC, D. Lane L, Borchers DJ. The cerebral hemodynamics of normotensive hypovolemia during lower-body negative pressure. *Neurosurg* 1992;76:961-6.
26. Ceravolo MG, Minciotti P, Orlandini M, Provinciali L. Intra and interobserver variability of basal flow velocity and vascular reactivity measurements using transcranial Doppler sonography. *Neurol Res* 1992; 14(2 Suppl.): 122-4.
27. Sorteberg W, Langmoen LA, Lindegaard KF, Nornes H. Side-to-side differences and day-to-day variations of transcranial Doppler parameters in normal subjects. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 403-9.
28. Ries F, Horn R, Hillekamp J, Honisch C, Konig M, Solymosi L. Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters *Stroke* 1993; 24: 228-35.
29. Marcos A. Vasorreactividad y resistencia vascular periférica en el diagnóstico diferencial de la demencia vascular y la demencia tipo Alzheimer. (Tesis Doctoral) Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2003.
30. Asil T, Uzuner N. Differentiation of Vascular Dementia and Alzheimer Disease: a functional transcranial Doppler ultrasonographic Study. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1065-70.
31. Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer's dementia. *Neurol Res* 2006; 28: 645-9.
32. Schreiber SJ, Doepp F, Spruth E, Kopp UA, Valdueza JM. Ultrasonographic measurement of cerebral blood flow, cerebral circulation time and cerebral blood volume in vascular and Alzheimer's dementia. *J Neurol* 2005; 252: 1171-7.
33. Likitjaroen Y, Suwanwela NC, Phanthumchinda K. Vasoreactivity induced by acetazolamide in patients with vascular dementia vs. Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009; 283: 32-5.
34. Vicenzini E, Ricciardi MC, Altieri M, Puccinelli F, Binaffini N, Di Piero V, et al. Cerebrovascular Reactivity in Degenerative and Vascular Dementia: A Transcranial Doppler Study *Eur Neurol* 2007; 58: 84-9.
35. Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-7.
36. Kleiser B, Krapf H, Widder B. Carbon Dioxide Reactivity and patterns of cerebral infarction in patients with carotid occlusion. *J Neurol* 1991; 238: 392-4.
37. Widder B, Kleiser B, Krapf H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 1994; 25: 1963-7.
38. Krejza J, Szydlik P, Liebeskind DS, Kochanowicz J, Bronow O, et al. Age and Sex Variability and Normal Reference Values for the VMCA/ VICA Index *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 730-5.
39. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ, Fisher M. Correlates of middle cerebral artery blood velocity in the elderly *Stroke* 1990; 21: 1579-83.
40. Macko RF, Ameriso SF, Akmal M, Paganini-Hill A, Mohler JG, et al. Arterial oxygen content and age are determinants of middle cerebral artery blood flow velocity. *Stroke* 1993; 24: 1025-8.
41. Krejza J, Mariak Z, Walecki J, Szydlik P, Lewko J, et al. Transcranial Color Doppler Sonography of Basal Cerebral Arteries in 182 Healthy Subjects: Age and sex variability and normal reference values of blood flow parameters. *Am J Neuroradiol* 1999; 172: 213-8.
42. Black R, Greenberg B, Ryan J, Posner H, Seuburger J, Amatniek, et al. Scales as outcome measures for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009; 4: 324-39.
43. Hatfield CF, Dudas RB, Dening T. Diagnostic tools for dementia. *Maturitas* 2009; 63: 181-5.
44. Fagundes Chavez ML, Comozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, et al. Validity of the Clinical Dementia Rating Scale for the Detection and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 210-7.
45. Swinscow TDV. Statistics at Square One. 9th Ed. University of Southampton. Publishing Group;1997.
46. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Version 2.3.1.
47. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 1994; 308: 1552.
48. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan MR, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. Report of the Therapeutics and Technology assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468-81.
49. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986; 17: 913-5.
50. Muller M, Voges M, Piepgras U, Schimrig K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke* 1995; 26: 96-100.
51. Giller CA, Lam M, Roseland A. Periodic variations in transcranial Doppler mean velocities *J Neuroimaging* 1993; 3: 160-2.
52. Ameriso SF, Sanger P, Fisher M. Age, hypertension and cerebral vasomotor reactivity. *Am Neurol* 1993; 34: 254-6.
53. De la Torre JC, Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence *Stroke* 2002; 33: 1152-62.